

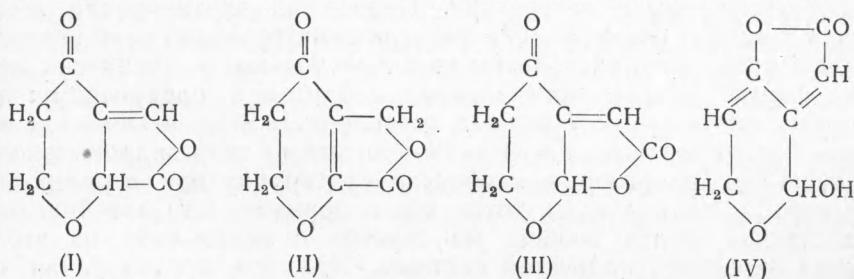
ХИМИЯ

М. М. ШЕМЯКИН и А. С. ХОХЛОВ

СТРОЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТУЛИНА

(Представлено академиком В. М. Родионовым 7 IX 1950)

Патулин довольно широко распространен в природе, являясь продуктом жизнедеятельности различных микроорганизмов. Начиная с 1943 г., этот антибиотик был подвергнут весьма обстоятельному химическому изучению (1–8), а в 1950 г. был осуществлен синтез патулина, точнее, его ацетата (7). В процессе этих исследований для патулина было предложено несколько структурных формул (I–IV), каждая из которых находится, однако, в серьезном противоречии с некоторыми его свойствами и превращениями. Поэтому вопрос относительно строения патулина остается по существу открытым и после того, как этот антибиотик был получен синтетическим путем.



Патулин легко подвергается глубоким изменениям при действии на него различными реагентами даже в сравнительно мягких условиях. Поэтому при изучении разнообразных превращений патулина, проводившихся с целью выяснения его строения, большинство продуктов его расщепления удавалось получить не непосредственно, а через ряд промежуточных соединений; строение же последних во многих случаях не было доказано достаточно убедительно, а некоторые из них не были выделены и в индивидуальном виде (1, 2, 5, 6, 8).

В связи с этим факт образования даже тех продуктов расщепления патулина, строение которых было строго доказано, не мог служить веским обоснованием предлагаемых формул. Синтез ацетата патулина также не может рассматриваться как однозначное доказательство строения молекулы антибиотика, так как последняя стадия этого синтеза была проведена в условиях (7), которые не исключают возможности превращений, связанных с раскрытием и последующим замыканием кольччатых группировок; к тому же ацетат патулина образуется на этом этапе с выходом, не превышающим 1–2%.

Критическое обсуждение материалов по химии патулина, известных к настоящему времени, позволяет притти к заключению, что формулы (I)–(III) ошибочны. Так, всем трем формулам противоречит образова-

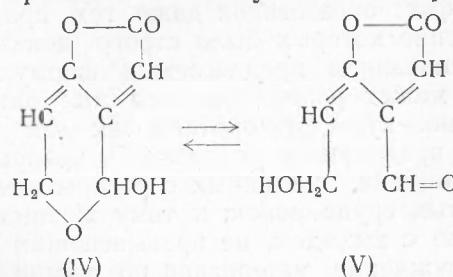
ние из патулина 5-хлор-5,6-дигидро- γ -пиронил-(3)-уксусной кислоты, получающейся при действии на антибиотик хлористым водородом⁽⁸⁾. Исходя из этих формул, приходится объяснять образование О-ацильных производных патулина большой склонностью его карбонильной группы к энолизации, чему противоречит отрицательная реакция патулина с хлорным железом^(1,2). Согласно этим формулам, в молекуле патулина содержится карбонильная и отсутствует гидроксильная группа; однако недавно было показано⁽⁶⁾, что фенилгидразон патулина содержит легко ацетилируемую гидроксильную группу. С этими формулами не согласуются и результаты изучения инфракрасных спектров патулина и некоторых его производных⁽⁶⁾.

Следует также отметить, что формулы (I) и (III) содержат асимметрический атом углерода, тогда как патулин является оптически неактивным соединением; кроме того, формулам (I) и (II) противоречит образование из патулина тетрагидро- γ -пиронил-(3)-уксусной кислоты⁽⁵⁾. Наконец, необходимо подчеркнуть, что синтез соединения (II) привел к веществу изомерному, но не тождественному патулину, а попытка изомеризовать это вещество в соединение (I) дала отрицательные результаты^{(3), (4)}.

Перейдем к обсуждению формулы (IV). Одним из веских подтверждений правильности этой формулы является синтез ацетата патулина⁽⁷⁾. Однако данный синтез не может рассматриваться как безусловное доказательство справедливости формулы (IV) (см. выше), а так как последняя, удовлетворительно объясняя большинство свойств и превращений патулина, все же находится в противоречии с некоторыми из них, создается впечатление, что и эта формула ошибочна.

Формуле (IV) противоречат два обстоятельства, которые до сих пор не были обсуждены в литературе. Первое из противоречий заключается в том, что формула (IV) имеет асимметрический атом углерода, тогда как природный антибиотик известен только в оптически неактивной форме. Второе противоречие сводится к следующему; при кипячении патулина с 2*N* водным раствором H_2SO_4 он способен превращаться с отщеплением муравьиной кислоты в тетрагидрокомановую кислоту (VIII), содержащую карбоксильную группу при α -углеродном атоме пиранового кольца⁽¹⁾, тогда как в формуле (IV) потенциальная карбоксильная группа вообще не связана с каким-либо из атомов углерода пирановой кольчатой системы. Эти два противоречия, ставящие под сомнение справедливость формулы (IV), естественно, заслуживают специального рассмотрения, поскольку они создают повод считать открытый вопрос относительно строения молекулы патулина.

С нашей точки зрения, оба эти противоречия являются, однако, мнимыми, так как они могут быть удовлетворительно объяснены, исходя из формулы (IV), если учитывать те специфические особенности, которыми должно обладать соединение, содержащее лактальную и дважды ненасыщенную лактонную группировки. Первое противоречие легко устранимо по следующим соображениям. Согласно

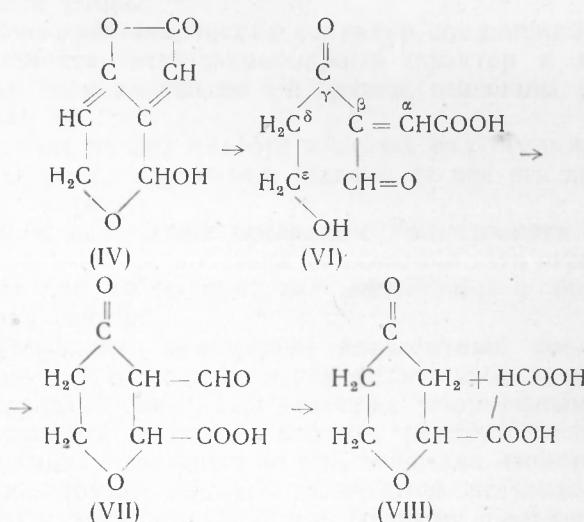


формуле (IV), патулин является лактатем и, следовательно, может существовать в водных растворах в двух таутомерных формах — (IV)

и (V), находящихся в равновесии друг с другом. Поскольку превращение (IV) в (V) связано с уничтожением центра асимметрии, очевидно, что патулин должен подвергаться рацемизации немедленно после своего образования микроорганизмом.

Второе противоречие, на первый взгляд более трудно объяснимое, также лишь кажущееся. Здесь следует учитывать, что в процессе кипячения патулина (IV) с водным раствором H_2SO_4 должно иметь место раскрытие не только его лактальной, но и лактонной группировок, в результате чего будет возникать соединение (VI). Последнее же, в силу своего строения и благодаря кислотности среды, должно проявлять исключительную склонность вновь переходить в производное пирана, а именно, в α -карбокси- β -формил-тетрагидро- γ -пиран (VII). Как было показано исследованиями И. Н. Назарова (см. обзорную статью ⁽⁹⁾), непредельные кетолы, содержащие двойную связь в α , β -, карбонильную группу в γ - и гидроксильную группу в ε -положении, обладают способностью очень легко превращаться под влиянием разбавленных минеральных кислот в производные тетрагидро- γ -пирана. Поскольку соединение (VI) принадлежит именно к такого рода непредельным кетолам, а его образование имеет место в присутствии H_2SO_4 , оно и будет переходить уже в момент своего возникновения в соединение (VII); этот процесс должен протекать особенно легко еще и потому, что в соединении (VI) двойная связь сильно поляризована под влиянием двух карбонильных групп, находящихся при β -углеродном атоме.

Что касается α -карбокси- β -формил-тетрагидро- γ -пирана (VII), то это вещество также не может быть устойчивым в присутствии кипящего водного раствора H_2SO_4 . Подобно другим, аналогично построенным соединениям, оно должно в этих условиях довольно легко отщеплять альдегидную группу и превращаться в муравьиную и тетрагидрокомановую (VIII) кислоты, которые обычно и выделяют в качестве конечных веществ при кипячении патулина с 2N раствором H_2SO_4 . Таким образом, становится в достаточной мере очевидным, что образование этих двух кислот из патулина не противоречит предложенной для него формуле (IV). Наоборот, рассмотренная цепь реакций может служить дополнительным подтверждением правильности этой формулы.



С формулой (IV) хорошо согласуются и все другие известные в настоящее время превращения патулина, иногда сопровождающиеся, так же как и в разобранном выше случае, расщеплением, а затем

вновь замыканием кольччатых группировок, как, например, при образовании β -(μ -пропил)-бутиролактона, получающегося из патулина в результате чередующегося воздействия на него ряда реагентов⁽²⁾.

Поэтому имеется достаточно оснований полагать, что формула (IV) правильно отражает строение молекулы патулина.

Институт биологической и медицинской химии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
22 VII 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ J. H. Birkinshaw, S. E. Michael, A. Bracken and H. Raistrick, Lancet, **245**, 625 (1943). ² F. Bergeil, A. L. Morrison, A. R. Moss and H. Rinderknecht, Journ. Chem. Soc., **1944**, 415. ³ B. Puetzer, C. H. Nield and R. H. Barré, Science, **101**, 307 (1945); Journ. Am. Chem. Soc., **67**, 832 (1945). ⁴ Z. Földi, G. Fodor and J. Demjen, Journ. Chem. Soc., **1948**, 1295. ⁵ B. G. Engel, W. Brzeski u. P. A. Plattner, Helv., **32**, 1166, 1752 (1949). ⁶ H. J. Dauben jr. and F. L. Weisenborg, Journ. Am. Chem. Soc., **71**, 3853 (1949). ⁷ R. B. Woodward and G. Singh, ibid., **71**, 758 (1949); **72**, 1428 (1950). ⁸ R. B. Woodward and G. Singh, Nature, **165**, 928 (1950). ⁹ И. Н. Назаров, Усп. хим., **18**, 377 (1949).